

Rec'd PCT/PTO 18 JAN 2005

PCT/EP 02/07777

25-07-03 #2



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA



REC'D 19 AUG 2003

WIPO PCT

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200201826, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 18 de Julio de 2002.

Madrid, 1 de julio de 2003

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

CARMEN LENCE REIJA

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Best Available Copy



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

P200201826

GENERALITAT DE CATALUNYA
DEPARTAMENT D'INDUSTRIA,
COMERC I TURISME
PROCES DE PRESENTACION EN LA O.E.P.M.

18 JUL. 2002

FECHA Y HORA PRESENTACION EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACION
Barcelona, 339 - 08037 Barcelona

CODIGO
28

(1) MODALIDAD

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MODELO DE UTILIDAD

(2) TIPO DE SOLICITUD

☐ ADICION A LA PATENTE

☐ SOLICITUD DIVISIONAL

☐ CAMBIO DE MODALIDAD

☐ TRANSFORMACION SOLICITUD PATENTE EUROPEA

☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXPED. PRINCIPAL O DE ORIGEN:
MODALIDAD

NUMERO SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

(5) SOLICITANTE(S): APELLIDOS O DENOMINACION SOCIAL

NOMBRE

NACIONALIDAD

CODIGO PAIS

DNI/CIF

CNAE

PYME

J. URIACH & CIA S.A.

ESPAÑOLA

ES

A08013336

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Dpto. SECRETARIA GENERAL
REPROGRAFIA
Pinará, 1 - Madrid 28071

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE

DOMICILIO CAMI REIAL, 51-57

LOCALIDAD PALAU-SOLITA I PLEGAMANS

PROVINCIA BARCELONA

PAIS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

TELEFONO

FAX

CORREO ELECTRONICO

CODIGO POSTAL 08184

CODIGO PAIS ES

CODIGO NACION ES

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CODIGO PAIS

BARTOLI ORPI

JAVIER

ESPAÑOLA

ES

ALMANSA ROSALES

CARMEN

ESPAÑOLA

ES

FERNANDEZ DE ARriba

ALBERTO

ESPAÑOLA

ES

(8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

(9) TÍTULO DE LA INVENCION

"NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO 2,4-DIHIPOXIBENZOICO"

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☐ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:
PAIS DE ORIGEN

CODIGO PAIS

NUMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

☐

(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLENSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)
ISERN JARA, JORGE, 733/1, AVDA. DIAGONAL, 463 BIS 2, BARCELONA, , 08036,

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN. Nº DE PÁGINAS: 29

☒ Nº DE REIVINDICACIONES: 7

☒ DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS: 1

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS: 0

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

☐ OTROS:

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

JORGE ISERN JARA

Colegiado Nº 515

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN DE PAGO DE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

Informacion@oepm.es

www.oepm.es

C/ PANAMÁ, 1 • 28071 MADRID

MOD. 31011 - 1 - EJEMPLAR PARA EL EXPEDIENTE

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

P20 02 01 326

FECHA DE PRESENTACIÓN

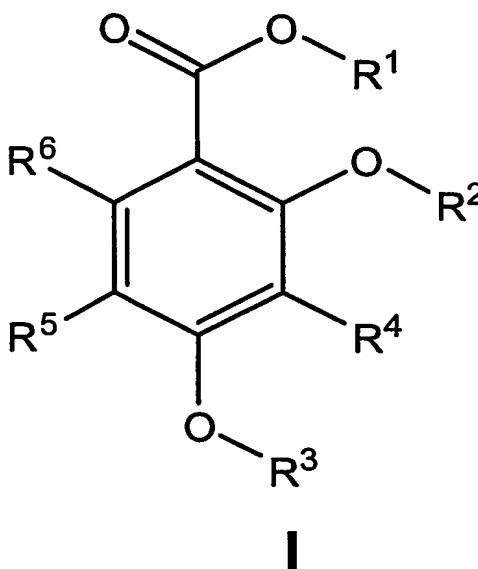
RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO 2,4-DIHIDROXIBENZOICO.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula I y sus sales, solvatos y prodrogas, en donde los significados de los distintos sustituyentes son como se indican en la parte descriptiva. Estos compuestos son útiles para el tratamiento de la psoriasis y otras enfermedades de componente inmunológico.

GRÁFICO



(VER INFORMACIÓN)



12

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

P200201826

31 NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

32 FECHA

33 PAÍS

21 NÚMERO DE SOLICITUD

22 FECHA DE PRESENTACIÓN

62 PATENTE DE LA QUE ES
DIVISORIA

71 SOLICITANTE (S)

J. URIACH & CIA S.A.

DOMICLIO CAMI REIAL, 51-57

PALAU-SOLITA I PLEGAMANS

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

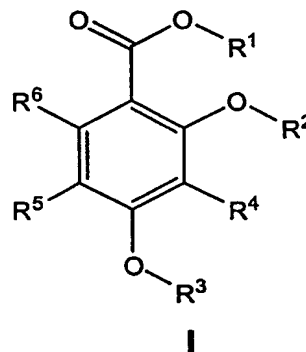
08184 BARCELONA ESPAÑA

72 INVENTOR (ES)

JAVIER BARTROLI ORPI, CARMEN ALMANSA ROSALES, ALBERTO FERNANDEZ DE ARRIBA

61 Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)



54 TÍTULO DE LA INVENCION

"NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO 2,4-DIHIIDROXIBENZOICO"

57 RESUMEN

NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO 2,4-DIHIIDROXIBENZOICO.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula I y sus sales, solvatos y prodrogas, en donde los significados de los distintos sustituyentes son como se indican en la parte descriptiva. Estos compuestos son útiles para el tratamiento de la psoriasis y otras enfermedades de componente inmunológico.

Nuevos derivados del ácido 2,4-dihidroxibenzoico.

Sector de la técnica al que se refiere la invención.

La presente invención se refiere a una nueva serie de derivados del ácido 2,4-dihidroxibenzoico, así como a un procedimiento para su preparación, a las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a su uso para la fabricación de medicamentos, particularmente para el tratamiento o prevención de la psoriasis y otras enfermedades de componente inmunológico.

Estado de la técnica relativo a la invención.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que afecta alrededor del 2% de la población mundial. Los pacientes presentan proliferación de la epidermis, lo que conduce a eritema, descamación y aumento del grosor de la piel, que puede ir de moderada a grave. La enfermedad se caracteriza por la hiperplasia de la piel y la infiltración de linfocitos T, monocitos y neutrófilos en la epidermis.

Aunque hay diversos tratamientos sintomáticos para la psoriasis, tanto por vía tópica como sistémica, tales como la luz ultravioleta, glucocorticoides, análogos de la vitamina D, retinoides, tazaroteno, metotrexato y ciclosporina, aún no existe ninguna terapia efectiva para curar la enfermedad. Asimismo, algunos de los tratamientos actuales son agresivos y producen efectos secundarios importantes.

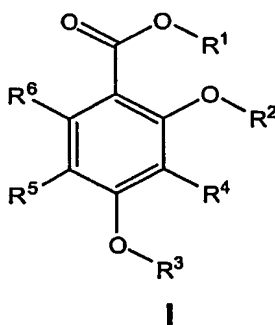
Se plantea así la necesidad de encontrar nuevos fármacos que sean útiles para el tratamiento de la psoriasis. Este problema queda solventado con los derivados del ácido 2,4-dihidroxibenzoico de fórmula I objeto de la presente invención.

Se ha descrito en la literatura algún derivado del ácido 2,4-dihidroxibenzoico estructuralmente cercano a los compuestos de la invención. En concreto, en J. Mu y cols., *Colloids and surfaces, A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2001, 181, 303-313 se describen los compuestos 2-hidroxi-4-(3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluorohexiloxi)benzoato de etilo, 2-hidroxi-4-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctiloxi)benzoato de etilo y 4-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptadecafluorodeciloxi)-2-hidroxibenzoato de etilo. Estos compuestos son útiles como intermedios en la preparación de cristales líquidos. No se ha descrito ninguna aplicación terapéutica para estos compuestos. En R. Arnold-Stanton y D. M. Lemal, *J. Org.Chem.* 1991, 56, 151-

157 se describe el compuesto 2,6-dihidroxi-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzoato de metilo como subproducto de una reacción sobre el 1,3,5-trihidroxibenceno. No se ha descrito ninguna aplicación terapéutica para este compuesto. Finalmente, en I.R. Hardcastle y cols, *Tetrahedron Letters* 2001, 42(7), 1363-1365 se describe el compuesto ácido 2,3,5-trifluoro-4-(3-fluoropropoxi)-6-hidroxibenzoico como potencial inhibidor del enzima farnesiltransferasa, si bien se indica en dicha publicación que el compuesto resultó inactivo; no se ha descrito pues ninguna aplicación terapéutica para este compuesto.

Explicación de la invención.

Un aspecto de la presente invención son los nuevos compuestos de fórmula general I:



donde:

R^1 representa hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^2 representa hidrógeno o $-C(=O)R^7$;

R^3 representa un grupo C_{1-5} fluoroalquilo, C_{2-5} fluoroalquenilo o C_{2-5} fluoroalquinilo;

R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, $-NR^8R^9$, $-S(O)_xR^{10}$ ó $-C(=O)R^{11}$;

R^7 y R^{10} representan independientemente C_{1-4} alquilo;

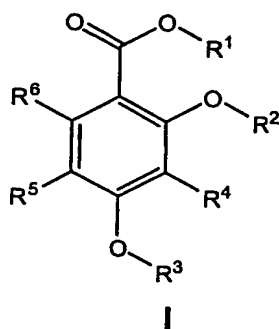
R^8 , R^9 y R^{11} representan independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo; y

x representa 0, 1 ó 2;

con la condición de que cuando R^1 representa metilo, R^2 representa hidrógeno, R^3 representa 1,1,2,2-tetrafluoroetilo y R^4 y R^5 representan hidrógeno entonces R^6 no puede ser hidroxilo, y con la condición de que cuando R^1 representa

hidrógeno, R^2 representa hidrógeno y R^3 representa 3-fluoropropilo entonces R^4 , R^5 y R^6 no pueden representar los tres simultáneamente fluoro.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula general I:



donde:

R^1 representa hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^2 representa hidrógeno o $-C(=O)R^7$;

10 R^3 representa un grupo C_{1-5} fluoroalquilo, C_{2-5} fluoroalquenilo o C_{2-5} fluoroalquinilo;

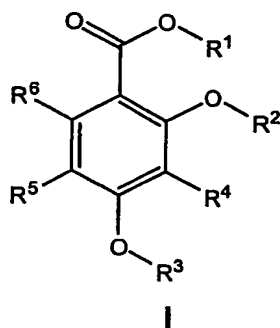
R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, $-NR^8R^9$, $-S(O)_xR^{10}$ ó $-C(=O)R^{11}$;

15 R^7 y R^{10} representan independientemente C_{1-4} alquilo;

R^8 , R^9 y R^{11} representan independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo; y
x representa 0, 1 ó 2;

para su uso como principio activo farmacéutico.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula general I:



donde:

R^1 representa hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^2 representa hidrógeno o $-C(=O)R^7$;

5 R^3 representa un grupo C_{1-5} fluoroalquilo, C_{2-5} fluoroalquenilo o C_{2-5} fluoroalquinilo;

R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, $-NR^8R^9$, $-S(O)_xR^{10}$ ó $-C(=O)R^{11}$;

R^7 y R^{10} representan independientemente C_{1-4} alquilo;

10 R^8 , R^9 y R^{11} representan independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo; y
 x representa 0, 1 ó 2;

para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal.

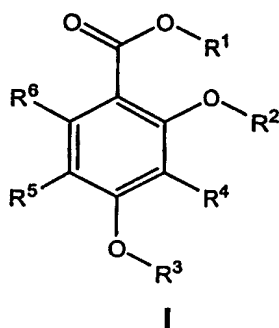
Se incluyen también en la presente invención las sales de los compuestos de la invención así como sus solvatos y sus profármacos. Se entiende por
15 profármaco cualquier precursor de un compuesto de fórmula I que es capaz de transformarse *in vivo* en un compuesto de fórmula I.

Algunos compuestos de fórmula I pueden poseer centros quirales, los cuales pueden dar lugar a diversos estereoisómeros. Son objeto de la presente invención cada uno de los estereoisómeros individuales así como sus mezclas.

20 Los compuestos de fórmula I descritos en la presente invención han mostrado muy buena actividad en modelos animales de psoriasis. Igualmente, estos compuestos han demostrado buena actividad en modelos farmacológicos de inmunomodulación, por ejemplo se ha visto que inhiben la proliferación de linfocitos T, y por tanto podrían ser útiles también para el tratamiento o
25 prevención de otras enfermedades de componente inmunológico. Asimismo, se ha visto que los compuestos de la presente invención presentan un buen perfil de tolerancia.

Por ello, otro aspecto de la presente invención son las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de
30 fórmula I

6



donde:

R^1 representa hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

5 R^2 representa hidrógeno o $-C(=O)R^7$;

R^3 representa un grupo C_{1-5} fluoroalquilo, C_{2-5} fluoroalquenilo o C_{2-5} fluoroalquinilo;

R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, $-NR^8R^9$,
 10 $-S(O)_xR^{10}$ ó $-C(=O)R^{11}$;

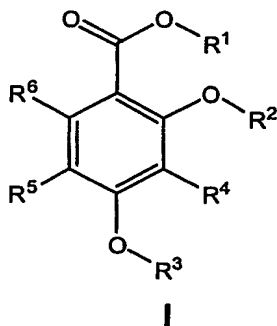
R^7 y R^{10} representan independientemente C_{1-4} alquilo;

R^8 , R^9 y R^{11} representan independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo; y

x representa 0, 1 ó 2;

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o
 15 más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I



20

donde:

R^1 representa hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^2 representa hidrógeno o $-C(=O)R^7$;

R^3 representa un grupo C_{1-5} fluoroalquilo, C_{2-5} fluoroalquenilo o C_{2-5} fluoroalquinilo;

R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, $-NR^8R^9$, $-S(O)_xR^{10}$ ó $-C(=O)R^{11}$;

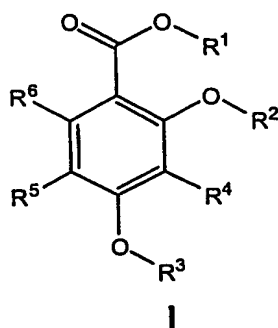
R^7 y R^{10} representan independientemente C_{1-4} alquilo;

R^8 , R^9 y R^{11} representan independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo; y

x representa 0, 1 ó 2;

10 o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades de componente inmunológico. En una realización preferida, dichas enfermedades son la psoriasis, otras patologías cutáneas como la dermatitis atópica, dermatitis de contacto, liquen plano, dermatomiositis, esclerodermia, eritema multiforme, urticaria y pénfigo, enfermedad inflamatoria intestinal
15 incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, artritis reumatoide y otras enfermedades de tipo artrítico tales como artritis gotosa, artritis psoriática, artritis juvenil y espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple y otras neuropatías con componente autoinmune, diabetes, el rechazo de transplantes, enfermedad
20 injerto contra huesped, lupus eritematoso, vasculitis, síndrome de Sjögren, síndrome de Guillain-Barre, glomerulonefritis, enfermedades de las vías respiratorias como la rinitis alérgica o el asma, y neoplasias con proliferación de células del sistema inmune.

Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para la
25 preparación de un compuesto de fórmula I,



donde:

R^1 representa hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^2 representa hidrógeno o $-C(=O)R^7$;

R^3 representa un grupo C_{1-5} fluoroalquilo, C_{2-5} fluoroalquenilo o C_{2-5} fluoroalquinilo;

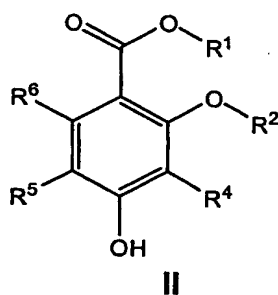
R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, $-NR^8R^9$, $-S(O)_xR^{10}$ ó $-C(=O)R^{11}$;

R^7 y R^{10} representan independientemente C_{1-4} alquilo;

R^8 , R^9 y R^{11} representan independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo; y
x representa 0, 1 ó 2;

caracterizado porque comprende:

(a) hacer reaccionar un fenol de fórmula II



donde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y R^6 tienen el significado anteriormente descrito, con un agente alquilante de fórmula $G-R^3$ (III), donde R^3 tiene el significado anteriormente descrito y G representa un buen grupo saliente; o

(b) transformar, en una o varias etapas, un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I; y

(c) si se desea, después de las etapas anteriores y cuando R^1 y/o R^2 representan hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula I con una base, para dar la correspondiente sal de adición.

En las definiciones anteriores, y a menos que se especifique otra cosa, el término C_{1-n} alquilo, como grupo o como parte de un grupo, significa un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a n átomos de carbono. Cuando n es 4, incluye los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, y *tert*-butilo. Cuando n es 5, incluye además los grupos pentilo, 1-metilbutilo, 2-

metilbutilo, 3-metilbutilo, 1-etilpropilo, 2-etilpropilo y 1,2-dimetilpropilo.

Un grupo C_{2-5} alquenilo significa un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 5 átomos de carbono y que contiene uno o más dobles enlaces.

Un grupo C_{2-5} alquinilo significa un grupo alquilo lineal o ramificado que
5 contiene de 2 a 5 átomos de carbono y que contiene uno o más triples enlaces.

Un grupo C_{1-4} alcoxi significa un grupo de fórmula " C_{1-4} alquil-O-" e incluye los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, y *tert*-butoxi.

El término halógeno o su abreviatura halo significa fluoro, cloro, bromo o
10 iodo.

Un grupo C_{1-4} haloalquilo significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C_{1-4} alquilo por uno o más átomos de halógeno (es decir, fluoro, cloro, bromo o iodo), que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos incluyen, entre otros, los grupos trifluorometilo, fluorometilo,
15 1-cloroetilo, 2-cloroetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1-bromoetilo, 2-bromoetilo, 2-iodoetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo y nonafluorobutilo.

Un grupo C_{1-4} haloalcoxi significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C_{1-4} alcoxi por uno o más átomos de halógeno (es decir, fluoro, cloro, bromo o iodo), que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos incluyen, entre otros, los grupos trifluorometoxi, fluorometoxi,
20 1-cloroetoxi, 2-cloroetoxi, 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 1-bromoetoxi, 2-bromoetoxi, 2-iodoetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, 3-fluoropropoxi, 3-cloropropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 2,2,3,3-tetrafluoropropoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, heptafluoropropoxi, 4-fluorobutoxi, 4-clorobutoxi y nonafluorobutoxi.

Un grupo C_{1-5} fluoroalquilo representa un grupo C_{1-5} alquilo, según se ha
30 definido arriba, en donde uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por uno o más átomos de flúor, incluyendo la posibilidad de que todos los átomos de hidrógeno estén sustituidos por átomos de flúor. Ejemplos incluyen, entre otros, los grupos trifluorometilo, fluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3-

tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 4-fluorobutilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 3,3,4,4,4-pentafluorobutilo, nonafluorobutilo y 5-fluoropentilo. Un grupo C₂₋₅ fluoroalquenilo o C₂₋₅ fluoroalquinilo representa un grupo C₂₋₅ alquenilo o C₂₋₅ alquinilo, respectivamente, en donde uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por uno o más átomos de flúor, incluyendo la posibilidad de que todos los átomos de hidrógeno estén sustituidos por átomos de flúor. Ejemplos de los mismos incluyen los correspondientes radicales insaturados de los grupos citados como ejemplos en relación a un grupo C₁₋₅ fluoroalquilo, por ejemplo un grupo 2,3,3-trifluoropropen-2-ilo.

Aunque la presente invención incluye todos los compuestos arriba mencionados, son preferidos aquellos compuestos de fórmula I donde el grupo R¹ representa hidrógeno.

También son preferidos aquellos compuestos de fórmula I donde el grupo R² representa hidrógeno o acetilo (es decir, un grupo -C(=O)CH₃).

También son preferidos aquellos compuestos de fórmula I donde R³ representa un grupo C₁₋₅ fluoroalquilo, siendo más preferidos aquellos compuestos de fórmula I donde R³ representa un grupo C₁₋₃ fluoroalquilo. Son especialmente preferidos aquellos compuestos de fórmula I donde R³ representa un grupo 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo.

También son preferidos los compuestos de fórmula I donde R⁴, R⁵ y R⁶ representan hidrógeno.

De acuerdo con lo anterior, una realización preferida de la presente invención son los compuestos de fórmula I donde:

R¹ representa hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

R² representa hidrógeno o -C(=O)R⁷;

R³ representa un grupo C₁₋₅ fluoroalquilo, C₂₋₅ fluoroalquenilo o C₂₋₅ fluoroalquinilo;

R⁴, R⁵ y R⁶ representan hidrógeno; y

R⁷ representa C₁₋₄ alquilo;

y sus sales, solvatos y profármacos.

Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de fórmula I donde:

R¹ representa hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

R² representa hidrógeno o -C(=O)R⁷;

R^3 representa un grupo C_{1-5} fluoroalquilo;

R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, $-NR^8R^9$, $-S(O)_xR^{10}$ ó $-C(=O)R^{11}$;

5 R^7 y R^{10} representan independientemente C_{1-4} alquilo;

R^8 , R^9 y R^{11} representan independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo; y

x representa 0, 1 ó 2;

con la condición de que cuando R^1 representa metilo, R^2 representa hidrógeno, R^3 representa 1,1,2,2-tetrafluoroetilo y R^4 y R^5 representan hidrógeno entonces

10 R^6 no puede ser hidroxilo, y con la condición de que cuando R^1 representa hidrógeno, R^2 representa hidrógeno y R^3 representa 3-fluoropropilo entonces R^4 , R^5 y R^6 no pueden representar los tres simultáneamente fluoro;

y sus sales, solvatos y profármacos.

Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de

15 fórmula I donde:

R^1 representa hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^2 representa hidrógeno o $-C(=O)R^7$;

R^3 representa un grupo C_{1-5} fluoroalquilo;

R^4 , R^5 y R^6 representan hidrógeno; y

20 R^7 representa C_{1-4} alquilo;

y sus sales, solvatos y profármacos.

Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de fórmula I donde:

R^1 representa hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

25 R^2 representa hidrógeno o $-C(=O)R^7$;

R^3 representa un grupo C_{1-3} fluoroalquilo, C_{2-3} fluoroalquenoilo o C_{2-3} fluoroalquinoilo;

R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, $-NR^8R^9$,

30 $-S(O)_xR^{10}$ ó $-C(=O)R^{11}$;

R^7 y R^{10} representan independientemente C_{1-4} alquilo;

R^8 , R^9 y R^{11} representan independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo; y

x representa 0, 1 ó 2;

con la condición de que cuando R^1 representa metilo, R^2 representa hidrógeno,

R^3 representa 1,1,2,2-tetrafluoroetilo y R^4 y R^5 representan hidrógeno entonces R^6 no puede ser hidroxilo, y con la condición de que cuando R^1 representa hidrógeno, R^2 representa hidrógeno y R^3 representa 3-fluoropropilo entonces R^4 , R^5 y R^6 no pueden representar los tres simultáneamente fluoro;

5 y sus sales, solvatos y profármacos.

Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de fórmula I donde:

R^1 representa hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^2 representa hidrógeno o $-C(=O)R^7$;

10 R^3 representa un grupo C_{1-3} fluoroalquilo, C_{2-3} fluoroalquenoilo o C_{2-3} fluoroalquinoilo;

R^4 , R^5 y R^6 representan hidrógeno; y

R^7 representa C_{1-4} alquilo;

y sus sales, solvatos y profármacos.

15 Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de fórmula I donde:

R^1 representa hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^2 representa hidrógeno o $-C(=O)R^7$;

R^3 representa un grupo C_{1-3} fluoroalquilo;

20 R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, $-NR^8R^9$, $-S(O)_xR^{10}$ ó $-C(=O)R^{11}$;

R^7 y R^{10} representan independientemente C_{1-4} alquilo;

R^8 , R^9 y R^{11} representan independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo; y

25 x representa 0, 1 ó 2;

con la condición de que cuando R^1 representa metilo, R^2 representa hidrógeno, R^3 representa 1,1,2,2-tetrafluoroetilo y R^4 y R^5 representan hidrógeno entonces R^6 no puede ser hidroxilo, y con la condición de que cuando R^1 representa hidrógeno, R^2 representa hidrógeno y R^3 representa 3-fluoropropilo entonces R^4 ,

30 R^5 y R^6 no pueden representar los tres simultáneamente fluoro;

y sus sales, solvatos y profármacos.

Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de fórmula I donde:

R^1 representa hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^2 representa hidrógeno o $-C(=O)R^7$;
 R^3 representa un grupo C_{1-3} fluoroalquilo;
 R^4 , R^5 y R^6 representan hidrógeno; y
 R^7 representa C_{1-4} alquilo;

5 y sus sales, solvatos y profármacos.

Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de fórmula I donde:

- 10 R^1 representa hidrógeno o C_{1-4} alquilo;
 R^2 representa hidrógeno o $-C(=O)R^7$;
 R^3 representa un grupo 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo;
 R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, $-NR^8R^9$, $-S(O)_xR^{10}$ ó $-C(=O)R^{11}$;
 R^7 y R^{10} representan independientemente C_{1-4} alquilo;
15 R^8 , R^9 y R^{11} representan independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo; y
 x representa 0, 1 ó 2;
y sus sales, solvatos y profármacos.

Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de fórmula I donde:

- 20 R^1 representa hidrógeno o C_{1-4} alquilo;
 R^2 representa hidrógeno o $-C(=O)R^7$;
 R^3 representa un grupo 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo;
 R^4 , R^5 y R^6 representan hidrógeno; y
 R^7 representa C_{1-4} alquilo;
25 y sus sales, solvatos y profármacos.

En una realización especialmente preferida de la presente invención, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y R^6 representan hidrógeno y R^3 representa 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, es decir el compuesto de fórmula I es el ácido 2-hidroxilo-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)benzoico y sus sales, solvatos y profármacos.

- 30 En otra realización especialmente preferida de la presente invención, R^1 , R^4 , R^5 y R^6 representan hidrógeno, R^2 representa acetilo y R^3 representa 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, es decir el compuesto de fórmula I es el ácido 2-acetoxi-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)benzoico y sus sales, solvatos y profármacos.

Los compuestos de la presente invención pueden contener un protón ácido y por tanto pueden formar sales con bases orgánicas e inorgánicas, que forman también parte de la presente invención. No hay limitación en la naturaleza de dichas sales, en el supuesto de que cuando se usen con fines terapéuticos sean farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de dichas sales incluyen sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables como amoníaco, alquilaminas, hidroxialquilaminas, lisina, arginina, *N*-metilglucamina, procaina y similares, y sales formadas con cationes inorgánicos como sodio, potasio, calcio, magnesio, litio, aluminio, zinc, etc. Las sales se pueden preparar por tratamiento del compuesto de fórmula I con una cantidad suficiente de la base deseada para dar la sal de una forma convencional. Los compuestos de fórmula I y sus sales difieren en ciertas propiedades físicas, como la solubilidad, pero son equivalentes a efectos de la invención.

Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en forma solvatada, incluyendo formas hidratadas. En general las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables como el agua, etanol y similares, son equivalentes a la forma no solvatada a efectos de la invención.

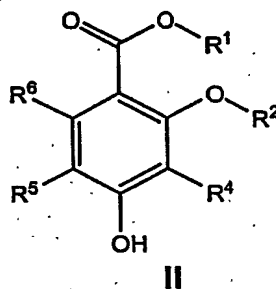
Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en forma de varios diastereoisómeros y/o varios isómeros ópticos. Los diastereoisómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales como la cromatografía o la cristalización fraccionada. Los isómeros ópticos pueden ser resueltos mediante el uso de técnicas convencionales de resolución óptica, para dar los isómeros ópticamente puros. Esta resolución puede realizarse sobre los intermedios de síntesis que sean quirales o bien sobre los productos de fórmula general I. Los isómeros ópticamente puros también pueden ser obtenidos individualmente empleando síntesis enantioespecíficas. La presente invención cubre tanto los isómeros individuales como las mezclas (por ejemplo mezclas racémicas), tanto si se obtienen por síntesis como mezclándolos físicamente.

La presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula I. Como será evidente para un experto en la materia, el método preciso utilizado para la preparación de un compuesto dado puede variar en función de su estructura química. Asimismo, en alguno de los procedimientos que se detallan a continuación puede ser necesario o conveniente proteger los grupos reactivos o lábiles mediante grupos protectores

convencionales. Tanto la naturaleza de dichos grupos protectores como los procedimientos para su introducción y eliminación son bien conocidos y forman parte del estado de la técnica (véase por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3ª Edición, 1999).

5⁷ Por ejemplo, los grupos carboxilo pueden protegerse en forma de ésteres de C₁₋₄ alquilo, como metilo, etilo o *tert*-butilo, o ésteres de arilC₁₋₄ alquilo, como bencilo. Siempre que esté presente algún grupo protector, será necesaria una posterior etapa de desprotección, que se realiza en las condiciones habituales en síntesis orgánica, como las descritas en la referencia arriba mencionada.

10 Los compuestos de fórmula I se pueden obtener en general por alquilación de un fenol de fórmula II

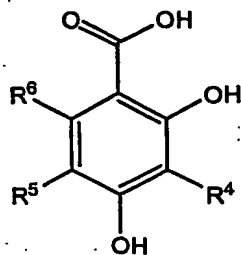


15 donde R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ tienen el significado anteriormente descrito, con un agente alquilante de fórmula G-R³ (III), donde R³ tiene el significado anteriormente descrito y G representa un buen grupo saliente tal como un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, bromo o iodo, o un alquil-, haloalquil- o arilsulfonato, como por ejemplo mesilato, tosilato, 2,4,6-trimetilbencenosulfonato o trifluorometanosulfonato. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base

20 adecuada para la desprotonación del fenol, tal como el carbonato sódico, potásico o césico, el hidróxido sódico o potásico, el hidruro sódico, el *tert*-butóxido sódico o potásico, o el *n*-butil-litio, en el seno de un disolvente adecuado. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen, entre otros, el dimetilsulfóxido, el tetrahidrofurano, mezclas tetrahidrofurano-hexametilfosforamida y las amidas

25 sustituidas como por ejemplo la dimetilformamida, la dimetilacetamida y la *N*-metil-2-pirrolidinona. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida preferiblemente entre los 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente.

Alternativamente, cuando en un compuesto de fórmula II R¹ y R² representan hidrógeno, es decir cuando es un compuesto de fórmula IIa



IIa
(II, $R^1 = R^2 = H$)

la reacción se puede llevar también a cabo bajo condiciones que incluyen la presencia adicional de un ácido de Lewis en el medio de reacción. El proceso comprende el tratamiento del compuesto de fórmula IIa en forma desprotonada con dicho ácido de Lewis y la posterior adición del agente alquilante en el medio de reacción. Ejemplos de ácidos de Lewis adecuados para llevar a cabo la reacción incluyen entre otros un trialquilborato tal como el trimetilborato o el trietilborato, haluros metálicos tal como el cloruro de hierro (III), el bromuro de magnesio o el bromuro de zinc, y el cloruro de trimetilsililo.

Alternativamente, los compuestos de la presente invención pueden obtenerse también por interconversión a partir de otro compuesto de fórmula I, en una o varias etapas, utilizando reacciones habituales en química orgánica.

Por ejemplo, un grupo R^1 se puede convertir en otro grupo R^1 , por transformación de un ácido carboxílico en un éster. Dicha esterificación se puede llevar a cabo en las condiciones habituales de esterificación de ácidos carboxílicos, ampliamente conocidas por cualquier experto en la materia. Así por ejemplo, se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula I en forma de ácido carboxílico ($R^1 = H$) con un alcohol de fórmula $HO-R^1$ (IV), donde R^1 representa C_{1-4} alquilo, en presencia de cantidades catalíticas de un ácido mineral como por ejemplo el ácido sulfúrico. Asimismo, se puede hacer reaccionar un derivado reactivo del ácido, tal como un haluro de acilo, con un alcohol de fórmula IV, en presencia de una base débil como la trietilamina o la diisopropiletilamina.

Alternativamente, el ácido carboxílico se puede activar *in situ* mediante el uso de un agente activante adecuado tal como una carbodiimida, por ejemplo la *N,N'*-díciclohexilcarbodiimida o la *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N'*-etilcarbodiimida, en presencia de una base como la dimetilaminopiridina, la trietilamina o la

diisopropiletilamina, y en el seno de un disolvente adecuado tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo el diclorometano o el cloroformo, o una amida sustituida como la dimetilformamida.

Asimismo, el grupo R^2 se puede transformar en otro grupo R^2 por transformación de un grupo $-OH$ ($R^2 = H$) en un grupo $-OC(=O)R^7$ ($R^2 = -C(=O)R^7$). Dicha reacción se puede llevar a cabo en las condiciones habituales de formación de enlaces éster ya mencionadas anteriormente, preferentemente por reacción de un compuesto de fórmula I donde R^2 representa hidrógeno con un anhídrido de fórmula $[R^7C(=O)]_2O$, o con el haluro de acilo correspondiente, en presencia de una base adecuada. Bases adecuadas para llevar a cabo la reacción incluyen la piridina o bien la trietilamina o la diisopropiletilamina en el seno de un disolvente adecuado como un disolvente halogenado, por ejemplo el cloroformo o el diclorometano.

Igualmente, los compuestos de fórmula I donde R^1 representa C_{1-4} alquilo y/o donde R^2 representa $-C(=O)R^7$ se pueden transformar en otros compuestos de fórmula I donde R^1 y/o R^2 representan hidrógeno mediante la hidrólisis de los enlaces éster correspondientes. La hidrólisis de dicha función se puede llevar a cabo en presencia de una base como el hidróxido de potasio o el hidróxido de litio, en el seno de un disolvente adecuado tal como un disolvente polar, por ejemplo el metanol, el etanol, el tetrahidrofurano, mezclas metanol-agua, mezclas etanol-agua o mezclas tetrahidrofurano-agua, o bien un disolvente apolar como el benceno en presencia de un éter corona, por ejemplo 18-C-6.

Los fenoles de fórmula II y los agentes alquilantes de fórmula III utilizados para la obtención de los compuestos de fórmula I pueden ser comerciales, están descritos en la literatura o bien se pueden obtener a partir de otros compuestos comerciales mediante transformaciones habituales en química orgánica ampliamente conocidas por un experto en la materia.

Así, por ejemplo, ciertos fenoles de partida de fórmula II que no sean comerciales pueden obtenerse por esterificación y/o acilación del ácido 2,4-dihidroxibenzoico, que es asequible comercialmente. Estas reacciones se llevan a cabo según los procedimientos descritos anteriormente para la esterificación y acilación de compuestos de fórmula I.

Los agentes alquilantes de fórmula III pueden ser comerciales, o bien, cuando el grupo saliente G es un alquilsulfonato, haloalquilsulfonato o

arilsulfonato se pueden obtener por reacción de un anhídrido del correspondiente ácido alquilsulfónico, haloalquilsulfónico o arilsulfónico con un alcohol de fórmula HO-R^3 (V), donde R^3 tiene el significado anteriormente descrito. Asimismo, se pueden obtener también por reacción del cloruro del correspondiente ácido alquil-

5 , haloalquil- o arilsulfónico con dichos alcoholes, en presencia de una base como la piridina, o la diisopropiletilamina o la trietilamina en el seno de un disolvente adecuado como por ejemplo un hidrocarburo halogenado, tal como el diclorometano o el cloroformo.

A su vez, los alcoholes de fórmula V pueden ser comerciales o se pueden

10 obtener a partir de otros compuestos comerciales mediante transformaciones habituales en química orgánica ampliamente conocidas por un experto en la materia.

Finalmente, las sales de los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante métodos convencionales, por ejemplo por tratamiento con una base

15 como hidróxido sódico o hidróxido potásico.

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula I presentan actividad inmunomoduladora y por tanto son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades de componente inmunológico. Ejemplos de enfermedades de componente inmunológico que pueden ser tratadas con los

20 compuestos de la invención incluyen, entre otras, la psoriasis, otras patologías cutáneas como la dermatitis atópica, dermatitis de contacto, liquen plano, dermatomiositis, esclerodermia, eritema multiforme, urticaria y pénfigo, enfermedad inflamatoria intestinal incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, artritis reumatoide y otras enfermedades de tipo artrítico tales como

25 artritis gotosa, artritis psoriática, artritis juvenil y espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple y otras neuropatías con componente autoinmune, diabetes, el rechazo de transplantes, enfermedad injerto contra huesped, lupus eritematoso, vasculitis, síndrome de Sjögren, síndrome de Guillain-Barre, glomerulonefritis, enfermedades de las vías respiratorias como la rinitis alérgica o el asma, y

30 neoplasias con proliferación de células del sistema inmune.

De acuerdo con la actividad de los productos aquí descritos, la presente invención se refiere también a composiciones que contienen un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo), junto con un excipiente u otros agentes auxiliares en caso necesario.

Se ha visto que los compuestos de la presente invención presentan actividad tanto cuando se administran por vía tópica como por vía sistémica. Por tanto, en principio se puede utilizar cualquier vía de administración para estos productos, por ejemplo administración tópica, oral, parenteral o rectal.

5 Formulaciones para la administración del producto por vía tópica incluyen cremas, pomadas, lociones, geles, polvos, soluciones y parches en las que el compuesto se encuentra dispersado o disuelto en excipientes adecuados que además pueden facilitar su absorción tópica como son miristato o adipato de diisopropilo, octildodecanol, polietilenglicoles y dietilenglicol monoetileter, entre
10 otros.

En las pomadas el compuesto se incorpora en una base grasa hidrófila tal como por ejemplo polietilenglicoles o en una base grasa hidrófoba tal como por ejemplo parafina o vaselina líquida con polietileno.

15 Las formulaciones en forma de emulsión tales como cremas y lociones están constituidas por una fase grasa (5-40 %), una fase acuosa y un emulgente. Para la fase grasa se puede utilizar en principio cualquier excipiente comunmente utilizado en este tipo de formulaciones. El compuesto se incorporará a la fase acuosa o a la fase grasa en función del excipiente o excipientes utilizados para disolverlo o dispersarlo. La elección del emulgente vendrá condicionada por el
20 tipo de emulsión: si se utiliza una fase externa acuosa (emulsión o/a) se puede utilizar como emulgente por ejemplo cetomacrogol o estearato de glicol, entre otros, mientras que si se utiliza una fase externa oleosa (emulsión a/o) se puede utilizar como emulgente sorbitano triestearato o sorbitano monoisoesterato, entre
25 otros. En función de la viscosidad resultante, la forma farmacéutica será una crema (consistencia semisólida) o una loción (consistencia líquida).

El compuesto puede asimismo incorporarse en un gel, matriz de un hidrocoloide hidrófilo tal como por ejemplo carbómero.

30 Todas estas composiciones tópicas pueden contener adicionalmente excipientes auxiliares tales como emolientes, reguladores de pH, conservantes, antioxidantes y perfumes.

Asimismo el compuesto puede presentarse para su aplicación tópica en forma vectorizada mediante liposomas, nanoemulsiones o nanocápsulas.

Las composiciones sólidas para la administración oral incluyen comprimidos, granulados y cápsulas. En cualquier caso el método de fabricación

está basado en una mezcla simple, granulación seca o granulación húmeda del principio activo con excipientes. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes tales como lactosa, celulosa microcristalina, manitol o hidrogenofosfato cálcico; agentes aglutinantes como por ejemplo almidón, gelatina o polivinilpirrolidona; 5 disgregantes como carboximetilalmidón sódico o croscarmelosa sódica; y agentes lubricantes como por ejemplo estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser además recubiertos con excipientes adecuados y mediante técnicas conocidas con el objeto de retrasar su disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y así 10 conseguir una acción sostenida durante un mayor período de tiempo, o simplemente para mejorar sus propiedades organolépticas o su estabilidad. El principio activo puede también ser incorporado por recubrimiento sobre *pellets* inertes mediante el uso de polímeros filmógenos naturales o sintéticos. También es posible la realización de cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio 15 activo se mezcla con agua o con medio oleoso, por ejemplo aceite de coco, parafina líquida o aceite de oliva.

Se pueden obtener polvos y granulados para la preparación de suspensiones orales mediante la adición de agua, mezclando el principio activo con agentes dispersantes o humectantes; suspensantes y conservantes. 20 También pueden añadirse otros excipientes, por ejemplo edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Como formas líquidas para la administración oral se pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados, tales como agua destilada, etanol, sorbitol, 25 glicerol, polietilenglicoles y propilenglicol. Dichas composiciones pueden también contener coadyuvantes como agentes humectantes, suspensantes, edulcorantes, aromatizantes, conservantes y reguladores de pH.

Preparaciones inyectables, de acuerdo con la presente invención, para la administración parenteral, comprenden soluciones, suspensiones o emulsiones 30 estériles, en un solvente acuoso o no acuoso como propilenglicol, polietilenglicol o aceites vegetales. Estas composiciones pueden también contener coadyuvantes, como humectantes, conservantes, emulsionantes y dispersantes. Podrían ser esterilizadas por cualquiera de los métodos conocidos o preparadas como composiciones sólidas estériles que serán disueltas en agua o cualquier

otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de uso. También es posible partir de materias primas estériles y mantenerlas en estas condiciones durante todo el proceso de fabricación.

Para la administración rectal, el principio activo puede ser formulado preferentemente como supositorio en una base oleosa, como por ejemplo aceites vegetales o glicéridos semisintéticos sólidos, o hidrófila como polietilenglicoles.

Los siguientes ejemplos ilustran, pero no limitan, el ámbito de la presente invención. Las siguientes abreviaturas se han utilizado en los ejemplos:

10 Ac₂O: anhídrido acético
AcOEt: acetato de etilo
AcOH: ácido acético
DMF: dimetilformamida
MeOH: metanol

15

Ejemplo 1: 2-Hidroxi-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)benzoato de metilo

a) Tosilato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo

Sobre una solución de 2,2,3,3,3-pentafluoropropanol (5.0 mL, 50 mmol) y piridina (8.1 mL, 100 mmol) en cloroformo (100 mL), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se añade lentamente cloruro de tosilo (14.29 g, 75 mmol). Se deja que la mezcla resultante alcance la temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante una noche. A continuación se añade una solución al 10% de K₂CO₃ en agua y la mezcla se agita enérgicamente durante 30 min. Se separan las fases, y la fase orgánica se trata de nuevo con K₂CO₃. Posteriormente se lava con HCl 2N, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a sequedad, obteniéndose 12.72 g del compuesto deseado (rto: 84%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 2.47 (s, 3 H), 4.41 (t, J = 12.3 Hz, 2 H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2 H).

b) Compuesto titular

30 Una mezcla de 2,4-dihidroxibenzoato de metilo (5.04 g, 30 mmol) y K₂CO₃ (4.56 g, 33 mmol) en DMF (30 mL) se calienta bajo atmósfera de argón a 50 °C durante unos minutos. Se enfría a temperatura ambiente, se añade el tosilato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo obtenido en el apartado anterior (10.03 g, 33 mmol) y

la mezcla resultante se agita a 50 °C durante una noche, a 80 °C durante 6 horas y finalmente a 50 °C durante 3 días. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se lleva a pH ácido mediante la adición de HCl 6 N. La mezcla obtenida se extrae con AcOEt (x4), se juntan las fases orgánicas y se lavan con H₂O y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a sequedad. El crudo obtenido se cromatografía sobre sílica-gel usando como eluyente mezclas hexano-AcOEt de polaridad creciente, obteniéndose el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 3.94 (s, 3 H), 4.43 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 6.49 (señal compleja, 2 H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 10.99 (s, 1 H).

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en las etapas a y b del ejemplo 1, pero utilizando en cada caso un alcohol de partida adecuado para la obtención del correspondiente intermedio de la etapa a, se obtienen los siguientes compuestos:

Ejemplo 2: 2-Hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de metilo

Alcohol de partida: 2,2,2-trifluoroetanol

P_f = 78 – 79 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 3.94 (s, 3H), 4.38 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 6.50 (señal compleja, 2 H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 11.00 (s, 1 H).

Ejemplo 3: 2-Hidroxi-4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)benzoato de metilo

Alcohol de partida: 2,2,3,3-tetrafluoropropanol

P_f = 224 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 3.93 (s, 3 H), 4.39 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 6.04 (tt, J_{gem} = 53.1 Hz, J_{vec} = 4.7 Hz, 1 H), 6.48 (señal compleja, 2 H), 7.79 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 10.98 (s, 1 H).

Ejemplo 4: 2-Hidroxi-4-(2-fluoroetoxi)benzoato de metilo

Alcohol de partida: 2-fluoroetanol

P_f = 64 °C

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 3.98 (s, 3 H), 4.29 (d de m, $J_{\text{H-F}} = 27.7$ Hz, 2 H), 4.82 (d de m, $J_{\text{H-F}} = 47.3$ Hz, 2H), 6.51 (s, 1 H), 6.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 11.04 (s, 1 H).

5 **Ejemplo 5: 4-(2,2-Difluoroetoxi)-2-hidroxibenzoato de metilo**

Alcohol de partida: 2,2-difluoroetanol

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 3.93 (s, 3 H), 4.19 (td, $J_{\text{H-F}} = 12.9$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 4.1$ Hz, 2 H), 6.09 (tt, $J_{\text{H-F}} = 54.9$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 4.1$ Hz, 1H), 6.47 (señal compleja, 2 H), 7.77 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 10.98 (s, 1 H).

10

Ejemplo 6: Ácido 2-hidroxi-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)benzoico

Método A:

a) Trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo

Una mezcla de anhídrido trifluorometanosulfónico (40 mL, 0.24 mol) y
15 2,2,3,3,3-pentafluoropropanol (25 mL, 0.24 mol) se calienta bajo atmósfera de argón a 90 °C durante una noche. A continuación, la mezcla se destila a presión atmosférica y se obtiene el producto deseado en forma de un aceite incoloro (rto: 97%).

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.78 (t, $J = 11.7$ Hz, 2 H).

20 b) Compuesto titular

Sobre una mezcla de NaH 95% (1.43 g, 56.64 mmol) en DMF (12 mL), se
añade bajo atmósfera de argón, una solución de ácido 2,4-dihidroxibenzoico
(3.00 g, 18.88 mmol) en DMF (18 mL) y la suspensión resultante se agita a
temperatura ambiente durante 30 min. Se añade $\text{B}(\text{OCH}_3)_3$ (6.3 mL, 56.64 mmol)
25 gota a gota y la mezcla de reacción se agita durante una hora más a temperatura ambiente. A continuación se añade gota a gota el compuesto obtenido en el apartado anterior (5.0 mL, 28.32 mmol) y la mezcla resultante se agita a 100 °C durante una noche. Se enfría a temperatura ambiente y se lleva a pH 1 mediante la adición de HCl 1 N. La solución obtenida se extrae con AcOEt y la fase
30 orgánica se lava con H_2O y solución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a sequedad. El crudo obtenido se recristaliza en AcOH (4 veces, 3 mL de AcOH cada vez) y se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido ligeramente coloreado (rto: 66%).

$P_f = 147 - 148\text{ }^{\circ}\text{C}$

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.42 (t, $J = 12.4\text{ Hz}$, 2H), 6.45 (d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1 H), 6.50 (d, $J = 2.6\text{ Hz}$, 1 H), 7.82 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1 H).

5 Método B:

Sobre una solución de 2-hidroxi-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)benzoato de metilo (obtenido en el ejemplo 1) (0.72 g, 2.40 mmol) en MeOH (9.7 mL) se añade KOH (0.51 g, 86 %; 7.80 mmol) disuelto en H_2O (3 mL) y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 4 horas. Se deja enfriar y se evapora el MeOH. El residuo obtenido se trata con H_2O (5 mL) y la solución resultante se lleva a pH ácido mediante la adición de HCl 6 N. Se forma un sólido blanco que se separa por filtración, se lava con H_2O fría y se seca al vacío, dando lugar al compuesto titular del ejemplo (rto: 55%).

15 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el método B del ejemplo 6, y partiendo en cada caso del éster adecuado, se obtienen los siguientes compuestos:

Ejemplo 7: Ácido 2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico

20 Éster de partida: 2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de metilo (obtenido en el ejemplo 2)

$P_f = 177 - 179\text{ }^{\circ}\text{C}$

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ (TMS): 4.63 (q, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 6.61 (señal compleja, 2 H), 7.87 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1 H).

25

Ejemplo 8: Ácido 2-hidroxi-4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)benzoico

Éster de partida: 2-hidroxi-4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)benzoato de metilo (obtenido en el ejemplo 3)

$P_f = 145 - 151\text{ }^{\circ}\text{C}$

30 ^1H RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ (TMS): 4.39 (t, $J = 12.1\text{ Hz}$, 2H), 6.12 (tt, $J_{\text{gem}} = 52.8\text{ Hz}$, $J_{\text{vec}} = 4.9\text{ Hz}$, 1 H), 6.47 (señal compleja, 2 H), 7.80 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1 H).

Ejemplo 9: Ácido 2-hidroxi-4-(2-fluoroetoxi)benzoico

Éster de partida: 2-hidroxi-4-(2-fluoroetoxi)benzoato de metilo (obtenido en el ejemplo 4)

$P_f = 160\text{ }^{\circ}\text{C}$

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ (TMS): 4.22 (d de m, $J_{\text{H-F}} = 28.8\text{ Hz}$, 2 H), 4.71 (d de m, $J_{\text{H-F}} = 47.7\text{ Hz}$, 2H), 6.47 (señal compleja, 2 H), 7.76 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1 H).

Ejemplo 10: Ácido 4-(2,2-difluoroetoxi)-2-hidroxibenzoico

Éster de partida: 4-(2,2-difluoroetoxi)-2-hidroxibenzoato de metilo

- 10 $P_f = 154 - 163\text{ }^{\circ}\text{C}$

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ (TMS): 4.31 (td, $J_{\text{H-F}} = 13.7\text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 3.8\text{ Hz}$, 2 H), 6.22 (tt, $J_{\text{H-F}} = 54.8\text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 3.8\text{ Hz}$, 1H), 6.55 (señal compleja, 2 H), 7.84 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1 H).

- 15 **Ejemplo 11: Ácido 2-acetoxi-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)benzoico**

Una solución de ácido 2-hidroxi-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)benzoico (obtenido en el ejemplo 6) (0.45 g, 1.6 mmol) en 3 mL de piridina se enfría a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añade Ac_2O (0.25 mL). La mezcla resultante se agita durante 15 min a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y durante 2 h a temperatura ambiente. Se concentra y el residuo se trata con H_2O

- 20 (10 mL) y se agita hasta precipitación (2 h). Se filtra, y el sólido obtenido se cromatografía sobre sílica-gel usando como eluyente mezclas de hexano-AcOEt de polaridad creciente. Se obtienen 0.2 g del producto deseado en forma de un sólido blanco (rto: 38 %).

$P_f = 126\text{ }^{\circ}\text{C}$

- 25 ^1H RMN (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$) δ (TMS): 2.29 (s, 3 H), 4.52 (t, $J = 12.7\text{ Hz}$, 2 H), 6.70 (d, $J = 2.5\text{ Hz}$, 1 H), 6.90 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1 H), 8.01 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1 H).

Ejemplo 12: Ácido 2-acetoxi-4-(2-fluoroetoxi)benzoico

- 30 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 11, pero utilizando ácido 2-hidroxi-4-(2-fluoroetoxi)benzoico (obtenido en el ejemplo 9) en lugar de ácido 2-hidroxi-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)benzoico, se obtiene el compuesto titular del ejemplo.

$P_f = 126 - 127\text{ }^{\circ}\text{C}$

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 2.34 (s, 3 H), 4.28 (d, $J = 25.1$ Hz, 2 H), 4.77 (d, $J = 47.3$ Hz, 2 H), 6.67 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 8.09 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H).

5 La utilidad de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de la psoriasis y otras enfermedades de componente inmunológico se puede demostrar utilizando los siguientes tests farmacológicos:

Test 1- Hipersensibilidad retardada a la oxazolona en el ratón

10 Método: Se sensibiliza ratones Swiss macho de 25-30 g de peso corporal mediante la aplicación de una solución al 2% de oxazolona (Sigma) en acetona (50 μL) en el abdomen rasurado de los animales. Siete días más tarde, se aplica 25 μL de una solución al 1.5% de oxazolona en ambas caras de la oreja derecha de los animales. La oreja izquierda se utiliza como blanco y se trata sólo con el vehículo (acetona). Se aplica 20 μL del compuesto a ensayar (disuelto en acetona) o del vehículo solo (control) en ambas caras de la oreja derecha 24 h antes de la provocación (*challenge*) y 1 y 5 h después de la provocación. Para valorar el edema, se sacrifica los ratones (mediante inhalación de CO_2) y se corta un disco de 8 mm de las orejas derecha e izquierda. Se mide el edema como la diferencia en peso entre las dos orejas y se expresa como porcentaje respecto al grupo control.

25 Resultados: Los resultados obtenidos con el compuesto del ejemplo 6 se muestran en la figura 1. Se observa que este compuesto produce una inhibición concentración-dependiente del edema. Se obtienen resultados similares cuando el producto del ejemplo 6 se administra en forma de pomada (obtenida disolviendo el producto en dietilenglicol monoetiléter y incorporando éste al excipiente base YR-2446[®]) en lugar de disuelto en acetona.

Test 2- Modelo de psoriasis en ratones inmunodeficientes BNX trasplantados con piel psoriática humana

30 Método: En este modelo se estudia el efecto de los compuestos a ensayar sobre

el desarrollo de una lesión psoriática inducida por células T de sangre periférica humana activada con superantígeno en piel no lesionada de un paciente psoriático trasplantada a un ratón inmunodeficiente BNX. Se trasplanta los ratones (ambos sexos, aprox. 20 g de peso, 5 ratones por grupo) con un pequeño
5 injerto de piel no lesionada de pacientes psoriáticos. Se aísla también células mononucleares de sangre periférica de los mismos pacientes y se congelan hasta su posterior uso. Se deja asentar los trasplantes durante 4 semanas. Después de este tiempo, se trata los trasplantes por vía tópica con el compuesto a ensayar o vehículo (control) durante una semana. A continuación se induce la lesión
10 mediante inyección intradérmica de células mononucleares de sangre periférica de pacientes psoriáticos previamente activadas *in vitro* durante dos días con superantígeno y se continúa el tratamiento con el compuesto a ensayar o el vehículo durante dos semanas más. Al final de este tiempo se extrae los trasplantes y se mide el grosor de la piel resultante mediante análisis
15 morfométrico asistido por ordenador.

Resultados: El compuesto del ejemplo 6, administrado en forma de pomada (obtenida del mismo modo que se describe en el test 1) a la concentración de 0.1%, produce una inhibición significativa ($p < 0.01$) del aumento del grosor de la
20 epidermis inducido por la inyección intradérmica de células mononucleares activadas.

Test 3- Inhibición de la artritis inducida por adyuvante en la rata

25 Método: Se utilizan ratas Lewis macho, de peso comprendido entre 140 y 170 g y 7 semanas de edad. Antes de iniciar el estudio se somete los animales a un período de aclimatación de al menos 5 días. Los animales se mantienen en ayunas durante las 18 horas previas a su utilización, con agua *ad libitum*. Durante el tiempo que dura el estudio se permite el libre acceso de los animales al agua
30 de bebida, excepto en los períodos de observación.

Se randomizan diferentes lotes de 5 animales (Blanco, Control y compuesto a Ensayar). La duración del protocolo es de 28 días. El día 1 del estudio se induce la artritis mediante inyección subplantar única de 0.1 mL de una emulsión formada por 10 mg de *Mycobacterium butyricum* y 10 mL de adyuvante de

Freund incompleto (Difco) en la pata derecha trasera de los animales en los grupos control (C) y compuesto a ensayar (E). A los animales blancos (B) se les administra 0.1 mL de adyuvante de Freund incompleto. El compuesto a ensayar se administra diariamente desde el día 1 del estudio hasta el día 28 a una dosis de 10 mg/kg p.o. en forma de suspensión en Tween 80® al 1%, mientras que el grupo control recibe sólo el vehículo. El día 28 del desarrollo de la artritis se valora el volumen de la pata izquierda (edema secundario) de los animales con un pletismómetro UGO BASILE 7150. La inhibición del incremento del volumen se calcula de la siguiente forma:

$$\% \text{ Inh.} = 100 - ((E-B)/(C-B)) * 100$$

donde: E = grupo compuesto a ensayar; C = grupo control; y B = grupo blanco

Resultados: La administración oral del compuesto del ejemplo 6 durante 28 días a la dosis de 10 mg/kg/día inhibió significativamente el incremento de volumen de la pata de origen inmunológico inducido por *M. butyricum* y adyuvante en los animales controles.

Test 4 – Modelo de inmunosupresión: reacción linfocitaria cruzada murina

Método: En este modelo se determina la inhibición de la proliferación de linfocitos esplénicos de la cepa de ratón C57BL/6 estimulados con linfocitos esplénicos de ratón de la cepa CBA. Se aíslan linfocitos esplénicos de las cepas de ratón CBA (que actúan como células estimuladoras) y C57BL/6 (que actúan como células proliferantes). El homogenado de bazo de ratón se filtra y a continuación se centrifuga a 250 x g durante 5 minutos a 4 °C. Los *pellets* se resuspenden en medio de cultivo (RPMI 1640 con un 5% de suero fetal bovino y un 2% de antibióticos) y tras dos nuevos ciclos de centrifugación y lavado se ajustan a una densidad de 5×10^6 células/mL. Los linfocitos aislados de la cepa CBA se tratan con mitomicina C para bloquear su proliferación.

En una placa de 96 pocillos se distribuyen las distintas soluciones de los compuestos a ensayar o medio de cultivo (para el control). A continuación se añaden 5×10^5 células C57BL/6 y 2.5×10^5 células CBA y se incuban durante 48 h

(37 °C, 5% CO₂). Tras esta preincubación se añade 1 µCi de [³H]-timidina y 0.2 mM de timidina no marcada a cada pozo y la mezcla se incuba 24 h más. Al final de este periodo las muestras se transfieren a una placa de filtrado (Millipore) y las células se lavan tres veces con tampón fosfato salino.

- 5 La proliferación de los linfocitos se mide como la incorporación de [³H]-timidina al ADN de las células proliferantes (C57BL/6) mediante un contador de centelleo (LS series, Beckman).

10 Resultados: El compuesto del ejemplo 6 a una concentración de 300 µM inhibe completamente la proliferación de linfocitos esplénicos de ratón. Cuando se administra a 100 µM, produce una inhibición de la proliferación del 60 %.

Similares resultados se obtuvieron con el compuesto del ejemplo 6 en un ensayo de inhibición de la proliferación de linfocitos T humanos.

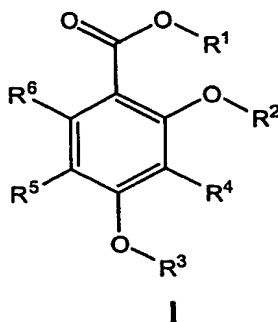
15

Los resultados de los anteriores tests con un compuesto representativo de la invención demuestran la utilidad de los compuestos de fórmula I en el tratamiento o prevención de la psoriasis y otras enfermedades de componente inmunológico, como las mencionadas anteriormente.

20

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula general I:



5

donde:

R^1 representa hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^2 representa hidrógeno o $-C(=O)R^7$;

10 R^3 representa un grupo C_{1-5} fluoroalquilo, C_{2-5} fluoroalquenilo o C_{2-5} fluoroalquinilo;

R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, $-NR^8R^9$, $-S(O)_xR^{10}$ ó $-C(=O)R^{11}$;

15 R^7 y R^{10} representan independientemente C_{1-4} alquilo;

R^8 , R^9 y R^{11} representan independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo; y

x representa 0, 1 ó 2;

con la condición de que cuando R^1 representa metilo, R^2 representa hidrógeno,

R^3 representa 1,1,2,2-tetrafluoroetilo y R^4 y R^5 representan hidrógeno entonces

20 R^6 no puede ser hidroxilo, y con la condición de que cuando R^1 representa hidrógeno, R^2 representa hidrógeno y R^3 representa 3-fluoropropilo entonces R^4 , R^5 y R^6 no pueden representar los tres simultáneamente fluoro;

y sus sales, solvatos y profármacos.

2.- Un compuesto según la reivindicación 1 donde R^4 , R^5 y R^6 representan
25 hidrógeno.

3.- Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 donde R^3 representa un grupo C_{1-5} fluoroalquilo.

4.- Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 donde R^3 representa un grupo

C_{1-3} fluoroalquilo, C_{2-3} fluoroalquenilo o C_{2-3} fluoroalquinilo.

5.- Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 donde R^3 representa un grupo C_{1-3} fluoroalquilo.

5 6.- Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 donde R^3 representa un grupo 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo.

7.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde R^1 representa hidrógeno.

8.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde R^2 representa hidrógeno o acetilo.

10 9.- Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre:

2-hidroxi-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)benzoato de metilo;

2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de metilo;

2-hidroxi-4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)benzoato de metilo;

2-hidroxi-4-(2-fluoroetoxi)benzoato de metilo;

15 4-(2,2-difluoroetoxi)-2-hidroxibenzoato de metilo;

ácido 2-hidroxi-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)benzoico;

ácido 2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico;

ácido 2-hidroxi-4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)benzoico;

ácido 2-hidroxi-4-(2-fluoroetoxi)benzoico;

20 ácido 4-(2,2-difluoroetoxi)-2-hidroxibenzoico;

ácido 2-acetoxi-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)benzoico; y

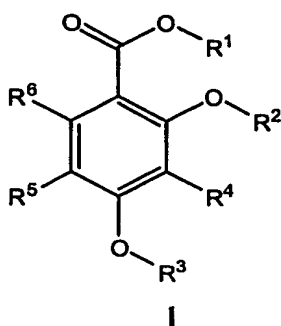
ácido 2-acetoxi-4-(2-fluoroetoxi)benzoico;

o una sal, solvato o profármaco del mismo.

25 10.- Ácido 2-hidroxi-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)benzoico y sus sales, solvatos y profármacos.

11.- Ácido 2-acetoxi-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)benzoico y sus sales, solvatos y profármacos.

12.- Un compuesto de fórmula general I:



donde:

R¹ representa hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

5 R² representa hidrógeno o -C(=O)R⁷;

R³ representa un grupo C₁₋₅ fluoroalquilo, C₂₋₅ fluoroalquenilo o C₂₋₅ fluoroalquinilo;

10 R⁴, R⁵ y R⁶ representan independientemente hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, -NR⁸R⁹, -S(O)_xR¹⁰ ó -C(=O)R¹¹;

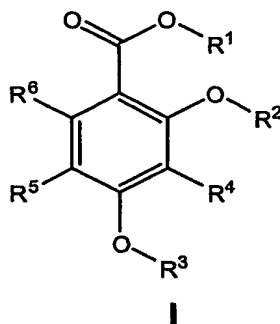
R⁷ y R¹⁰ representan independientemente C₁₋₄ alquilo;

R⁸, R⁹ y R¹¹ representan independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alquilo; y

x representa 0, 1 ó 2;

15 o una sal, solvato o profármaco del mismo, para su uso como principio activo farmacéutico.

13.- Un compuesto de fórmula general I:



20 donde:

R¹ representa hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

R² representa hidrógeno o -C(=O)R⁷;

R^3 representa un grupo C_{1-5} fluoroalquilo, C_{2-5} fluoroalquenilo o C_{2-5} fluoroalquinilo;

R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, $-NR^8R^9$, $-S(O)_xR^{10}$ ó $-C(=O)R^{11}$;

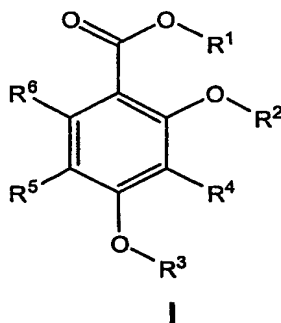
R^7 y R^{10} representan independientemente C_{1-4} alquilo;

R^8 , R^9 y R^{11} representan independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo; y

x representa 0, 1 ó 2;

o una sal, solvato o profármaco del mismo, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal.

14.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I



donde:

R^1 representa hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^2 representa hidrógeno o $-C(=O)R^7$;

R^3 representa un grupo C_{1-5} fluoroalquilo, C_{2-5} fluoroalquenilo o C_{2-5} fluoroalquinilo;

R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, $-NR^8R^9$, $-S(O)_xR^{10}$ ó $-C(=O)R^{11}$;

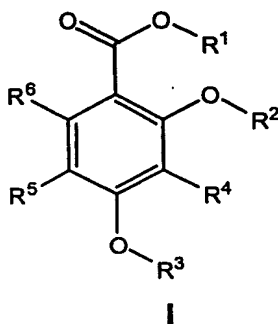
R^7 y R^{10} representan independientemente C_{1-4} alquilo;

R^8 , R^9 y R^{11} representan independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo; y

x representa 0, 1 ó 2;

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15.- Uso de un compuesto de fórmula I



5 donde:

R^1 representa hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^2 representa hidrógeno o $-C(=O)R^7$;

R^3 representa un grupo C_{1-5} fluoroalquilo, C_{2-5} fluoroalquenilo o C_{2-5} fluoroalquinilo;

10 R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, $-NR^8R^9$, $-S(O)_xR^{10}$ ó $-C(=O)R^{11}$;

R^7 y R^{10} representan independientemente C_{1-4} alquilo;

R^8 , R^9 y R^{11} representan independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo; y

15 x representa 0, 1 ó 2;

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades de componente inmunológico.

20 16.- Uso según la reivindicación 15 donde la enfermedad de componente inmunológico se selecciona de entre psoriasis, otras patologías cutáneas como la dermatitis atópica, dermatitis de contacto, liquen plano, dermatomiositis, esclerodermia, eritema multiforme, urticaria y pénfigo, enfermedad inflamatoria intestinal incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, artritis reumatoide y otras enfermedades de tipo artrítico tales como artritis gotosa,

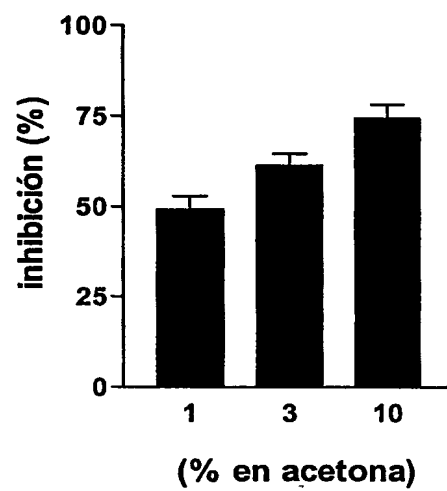
25 artritis psoriática, artritis juvenil y espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple y otras neuropatías con componente autoinmune, diabetes, el rechazo de transplantes, enfermedad injerto contra huesped, lupus eritematoso, vasculitis, síndrome de Sjögren, síndrome de Guillain-Barre, glomerulonefritis,

agente alquilante de fórmula $G-R^3$ (III), donde R^3 tiene el significado anteriormente descrito y G representa un buen grupo saliente; o

(b) transformar, en una o varias etapas, un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I; y

- 5 (c) si se desea, después de las etapas anteriores y cuando R^1 y/o R^2 representan hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula I con una base, para dar la correspondiente sal de adición.

5

Figura 1

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.